

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daptomycin hameln 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Daptomycin hameln 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 500 mg daptomycin.

Etter rekonstituering med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning inneholder 1 ml oppløsning 50 mg daptomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Et gult eller blekgult frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daptomycin hameln er indisert til behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI).
- Voksne pasienter med høyresidig infeksjons endokarditt (RIE) forårsaket av *Staphylococcus aureus*. Ved avgjørelsen om å bruke daptomycin er det anbefalt at man tar hensyn til organismens antibakterielle følsomhet, og avgjørelsen skal baseres på råd fra spesialister. Se pkt. 4.4 og 5.1.
- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos voksne skal bruk ved bakteriemi være assosiert med RIE eller cSSTI. Hos pediatriske pasienter skal bruk ved bakteriemi være assosiert med cSSTI.

Daptomycin har kun effekt mot grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infeksjoner hvor en mistenker gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, skal Daptomycin hameln administreres sammen med hensiktsmessige antibakterielle midler.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

I kliniske studier med pasienter ble infusjonen av daptomycin gitt med minst 30-minutters varighet. Det foreligger ikke klinisk erfaring med administrering av daptomycin som en 2-minutters injeksjon til pasienter. Denne administrasjonsmåten ble kun undersøkt hos friske individer. Når man sammenligner med samme doser gitt som en 30-minutters infusjon, var der imidlertid ingen klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikk og sikkerhetsprofil for daptomycin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Dosering

Voksne

- cSSTI uten samtidig SAB: Daptomycin hameln 4 mg/kg administreres én gang hver 24. time i 7–14 dager eller til infeksjonen er helbredet (se pkt. 5.1).

- cSSTI med samtidig SAB: Daptomycin hameln 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Det kan være nødvendig med en behandlingsvarighet på mer enn 14 dager, avhengig av den antatte risiko for komplikasjoner hos hver enkelt pasient.
- Kjent eller mistenkt RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*: Daptomycin hameln 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med gjeldende offisielle retningslinjer.

Daptomycin hameln administreres intravenøst i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (se pkt. 6.6). Daptomycin hameln bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Daptomycin elimineres hovedsakelig via nyrene.

På grunn av begrenset klinisk erfaring (se tabell og fotnoter nedenfor) bør Daptomycin hameln bare brukes hos voksne pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) dersom det vurderes at forventet klinisk nytte oppveier den potensielle risikoen. Behandlingsrespons, nyrefunksjon og nivåer av kreatinfosfokinase (CK) bør overvåkes nøye hos alle pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 4.4 og 5.2). Doseringsregimet for daptomycin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Dosejusteringer hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon, sortert etter indikasjon og kreatininclearance

Indikasjon for bruk	Kreatininclearance	Doseanbefaling	Kommentarer
cSSTI uten SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
RIE eller cSSTI assosiert med SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
cSSTI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = <i>S. aureus</i> -bakteriemi (1) Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet er ikke evaluert i kontrollerte kliniske studier, og anbefalingen er basert på data fra farmakokinetiske studier og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2). (2) Samme dosejustering, som er basert på farmakokinetiske data hos frivillige inkludert PK-modelleringsresultater, anbefales for pasienter i hemodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Så langt det er mulig skal Daptomycin hameln administreres etter fullført dialyse på dialysedager (se pkt. 5.2).			

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av Daptomycin hameln til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child–Pugh Klasse B) (se pkt. 5.2). Data er ikke tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child–Pugh Klasse C). Det bør derfor utvises forsiktighet hvis Daptomycin hameln gis til slike pasienter.

Eldre

Anbefalte doser bør brukes hos eldre pasienter, med unntak av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se over og pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (1 til 17 år)

Anbefalte doseringsregimer for pediatriske pasienter basert på alder og indikasjon er vist under.

Aldersgruppe	Indikasjon			
	cSSTI uten SAB		cSSTI assosiert med SAB	
	Doseringsregime	Behandlingsvarighet	Doseringsregime	Behandlingsvarighet
12 til 17 år	5 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	Opptil 14 dager	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	(1)
7 til 11 år	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter		9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	
2 til 6 år	9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	
1 til < 2 år	10 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	
cSSTI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = <i>S. aureus</i> -bakteriemi (1) Minimum behandlingsvarighet med Daptomycin hameln hos pediatriske SAB-pasienter bør være i henhold til den antatte risiko for komplikasjoner hos den enkelte. Behandlingen med Daptomycin hameln må kanskje vare lenger enn 14 dager avhengig av den oppfattede risikoen for komplikasjoner hos den enkelte pasienten. I den pediatriske SAB-studien varte behandlingen med intravenøst daptomycin i gjennomsnitt i 12 dager, med et intervall fra 1 til 44 dager. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med tilgjengelige offisielle retningslinjer.				

Daptomycin hameln administreres intravenøst i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (se pkt. 6.6). Daptomycin hameln bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandling (se pkt. 4.4).

Pediatriske pasienter under ett års alder bør ikke behandles med Daptomycin hameln pga. risikoen for potensielle effekter på muskulære eller nevromuskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Hos voksne gis Daptomycin hameln ved intravenøs infusjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 30-minutters periode eller ved intravenøs injeksjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 2-minutters periode.

Hos pediatriske pasienter i alderen 7 til 17 år gis Daptomycin hameln ved intravenøs infusjon over en 30-minutters periode (se pkt. 6.6). Hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 6 år gis Daptomycin hameln ved intravenøs infusjon over en 60-minutters periode (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom et annet infeksjonsfokus enn cSSTI eller RIE blir identifisert etter initiering av behandlingen med Daptomycin hameln, bør igangsetting av alternativ antibakteriell behandling som har dokumentert effekt ved den (de) spesifikke infeksjonen(e) overveies.

Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner

Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert med daptomycin. Dersom en allergisk reaksjon oppstår ved bruk av Daptomycin hameln, skal behandlingen avbrytes og hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Pneumoni

Kliniske studier har vist at daptomycin ikke er effektiv i behandling av pneumoni. Daptomycin hameln er derfor ikke indisert for behandling av pneumoni.

RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*

Kliniske data på bruk av daptomycin til behandling av RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus* er begrenset til 19 voksne pasienter (se «Klinisk effekt hos voksne» under pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av daptomycin hos barn og ungdom under 18 år med høyresidig infeksøs endokarditt (RIE) pga. *Staphylococcus aureus* har ikke blitt fastslått.

Effekt av daptomycin hos pasienter med infeksjoner i kunstig hjerteklaff eller med venstresidig infeksøs endokarditt forårsaket av *Staphylococcus aureus* har ikke blitt påvist.

Dyptliggende infeksjoner

Pasienter med dyptliggende infeksjoner bør få nødvendig kirurgisk behandling uten opphold (f.eks. debridement, fjerning av proteser, utbytting av klaffer).

Enterokokkinfeksjoner

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende den mulige kliniske effekten av daptomycin mot enterokokkinfeksjoner, inkludert *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. I tillegg har man ikke påvist hvilke doseringsregimer for daptomycin som kunne være hensiktsmessige for behandling av enterokokkinfeksjoner, med eller uten bakteriemi. Behandlingssvikt ved bruk av daptomycin ved enterokokkinfeksjoner, i de fleste tilfeller assosiert med bakteriemi, har blitt rapportert. I noen tilfeller er behandlingssvikt sett i sammenheng med seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av antibakterielle midler kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis en superinfeksjon oppstår i løpet av behandlingen, bør hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert med daptomycin (se pkt. 4.8). Dersom CDAD mistenkes eller bekreftes, kan det være nødvendig å seponere Daptomycin hameln, og hensiktsmessig behandling bør igangsettes etter klinisk vurdering.

Legemiddel-/laboratorietestinteraksjoner

Falsk forlenget protrombintid (PT) og stigning i internasjonalt normalisert ratio (INR) har blitt observert når visse rekombinante tromboplastinreagenser er benyttet i analysen (se også pkt. 4.5).

Kreatinfosfokinase og myopati

Det er rapportert økte nivåer av kreatinfosfokinase (CK; MM-isoenzym) i plasma, assosiert med muskelsmerter og/eller -svakhet og tilfeller av myositt, myoglobinemi og rabdomyolyse under behandling med daptomycin (se også pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske studier oppstod markerte økninger av CK i plasma til > 5x øvre normale grense (ULN) uten muskelsymptomer oftere hos pasienter som fikk behandling med daptomycin (1,9 %), enn hos pasienter som fikk komparatorer (0,5 %). Det anbefales derfor at:

- CK i plasma bør måles ved baseline og ved regelmessige intervaller (minst én gang i uken) under behandling hos alle pasienter.
- CK skal måles oftere (f.eks. hver 2.–3. dag i det minste de første to behandlingsukene) hos pasienter som har høyere risiko for å utvikle myopati. For eksempel pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min, se også pkt. 4.2), inkludert de på hemodialyse eller CAPD, og pasienter som tar andre legemidler som man vet kan assosieres med myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere, fibrater og ciklosporin).
- Det kan ikke utelukkes at pasienter med CK høyere enn 5 ganger den øvre normale grense ved baseline, kan risikere videre økninger ved behandling med daptomycin. Dette bør tas i betraktning ved oppstart av daptomycinbehandling, og dersom daptomycin blir gitt skal disse pasientene monitoreres oftere enn én gang i uken.
- Daptomycin hameln bør ikke administreres til pasienter som tar andre legemidler forbundet med myopati, med mindre det anses at den kliniske nytten for pasienten oppveier risikoen.
- Pasienter som får behandling skal regelmessig undersøkes for eventuelle tegn og symptomer som kan tyde på myopati.
- Enhver pasient som utvikler uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper, skal få målt CK-nivået annenhver dag. Daptomycin hameln bør seponeres ved uforklarlige muskelsymptomer hvis CK-nivået blir høyere enn 5 ganger den øvre normale grense.

Perifer nevropati

Pasienter som utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på perifer nevropati ved behandling med Daptomycin hameln skal undersøkes, og seponering av daptomycin bør overveies (se pkt. 4.8 og 5.3).

Pediatrisk populasjon

Daptomycin hameln skal ikke gis til pediatriske pasienter under ett års alder på grunn av potensiell risiko for effekter på muskulære eller nevromuskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni er rapportert hos pasienter som får daptomycin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterte tilfeller forbundet med daptomycin utviklet pasienter feber, dyspné med hypoksisk respirasjonssvikt og diffuse pulmonære infiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfellene oppstod etter mer enn 2 ukers behandling med daptomycin, og ble bedre da daptomycin ble seponert og steroidbehandling ble startet. Tilbakefall av eosinofil pneumoni ved re-eksponering er rapportert. Pasienter som utvikler disse tegnene og symptomene under behandling med Daptomycin hameln, bør øyeblikkelig gjennomgå medisinsk undersøkelse. Om nødvendig også bronkoalveolær utskylling dersom dette er nødvendig, for å utelukke andre årsaker (f.eks. bakterieinfeksjon, soppinfeksjon, parasitter, andre legemidler). Daptomycin hameln skal seponeres umiddelbart, og om nødvendig bør behandling med systemiske steroider igangsettes.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og væskefylt utslett med eller uten slimhinneinvolvering (Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert med daptomycin (se pkt. 4.8). Ved forskrivning av dette legemidlet bør pasienten informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og overvåkes nøye. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør Daptomycin hameln seponeres umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning ved bruk av daptomycin, skal ikke behandling med daptomycin noen gang startes på nytt hos denne pasienten.

Tubulointerstitiell nefritt

Tubulointerstitiell nefritt (TIN) har blitt rapportert etter markedsføring med daptomycin. Pasienter som utvikler feber, utslett, eosinofili og/eller ny eller forverret nedsatt nyrefunksjon mens de får Daptomycin hameln, bør få en medisinsk evaluering. Hvis man mistenker TIN, bør Daptomycin hameln seponeres umiddelbart og egnet behandling og/eller tiltak bør iverksettes.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon er rapportert under behandling med daptomycin. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan i seg selv predisponere for forhøyet nivå av daptomycin, som kan øke risikoen for utvikling av myopati (se over).

Doseintervallet for Daptomycin hameln må justeres for voksne pasienter hvis kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet har ikke blitt evaluert i kontrollerte kliniske studier, og anbefalingen er hovedsakelig basert på farmakokinetiske modelleringsdata. Daptomycin hameln bør kun brukes til slike pasienter hvis det anses at forventet klinisk nytte oppveier potensiell risiko.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Daptomycin hameln til pasienter som allerede har en grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min) før de starter behandling med Daptomycin hameln. Regelmessig monitorering av nyrefunksjonen tilrådes (se også pkt. 5.2).

I tillegg tilrådes regelmessig monitorering av nyrefunksjonen ved samtidig administrering av potensielt nefrotoksiske midler, uavhengig av pasientens pre-eksisterende nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Doseringsregimet for Daptomycin hameln hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Fedme

Hos overvektige pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min, var AUC_{0-∞} for daptomycin betydelig høyere (gjennomsnittlig 42 % høyere) sammenlignet med jevnbyrdige kontrollpersoner som ikke var overvektige. Det finnes kun begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av daptomycin hos svært overvektige personer, og det anbefales derfor forsiktighet. Det foreligger imidlertid på nåværende tidspunkt ingen bevis for at dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Daptomycin gjennomgår liten eller ingen nedbrytning via cytokrom P-450 (CYP450). Det er lite sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Interaksjonsstudier for daptomycin har blitt utført med aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid.

Daptomycin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til warfarin eller probenecid, og disse legemidlene endret heller ikke farmakokinetikken til daptomycin. Farmakokinetikken til daptomycin ble ikke signifikant endret av aztreonam.

Selv om små endringer i farmakokinetikken til daptomycin og tobramycin ble observert ved samtidig administrering av en daptomycindose på 2 mg/kg som en 30-minutters intravenøs infusjon, var ikke endringene statistisk signifikante. Interaksjon mellom daptomycin og tobramycin med en godkjent dose daptomycin er ikke kjent. Forsiktighet bør utvises når Daptomycin hameln gis samtidig med tobramycin.

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av daptomycin og warfarin. Studier på daptomycin med andre antikoagulantia enn warfarin har ikke blitt utført. I flere av de første dagene etter behandlingsstart med Daptomycin hameln, bør antikoagulerende aktivitet hos pasienter som får Daptomycin hameln og warfarin monitoreres.

Det er begrenset erfaring med samtidig administrering av daptomycin og andre legemidler som kan forårsake myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere). Enkelte tilfeller av markert økning av CK-nivåer og tilfeller av rabdomyolyse oppstod imidlertid hos voksne pasienter som tok ett av disse legemidlene samtidig med daptomycin. Hvis det er mulig, anbefales det at andre legemidler forbundet med myopati midlertidig seponeres under behandling med Daptomycin hameln med mindre nytten ved samtidig behandling oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, bør CK-nivåer måles oftere enn én gang i uken og pasientene overvåkes nøye for eventuelle tegn eller symptomer som kan tyde på myopati. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3.

Daptomycin utskilles primært gjennom nyrefiltrasjon. Plasmanivåer kan derfor øke ved samtidig administrering av legemidler som reduserer nyrefiltrasjonen (f. eks. NSAID og COX-2-hemmere). I tillegg er det et potensial for at en farmakodynamisk interaksjon kan forekomme ved samtidig administrering på grunn av additiv innvirkning på nyrene. Forsiktighet må derfor utvises når daptomycin administreres sammen med ethvert annet legemiddel som er kjent for å redusere nyrefiltrasjonen.

I overvåkning etter markedsføring er det rapportert tilfeller av interferens mellom daptomycin og bestemte reagenser som brukes i enkelte analyser av protrombintid/internasjonalt normalisert ratio (PT/INR). Slik interferens førte til en falsk forlengelse av protrombintid og forhøyet INR. Dersom det observeres uforklarlige avvik i PT/INR hos pasienter som tar daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaksjon med laboratorietesten vurderes. Muligheten for feilaktige resultater kan minimeres ved å ta prøver for testing av PT eller INR nær tidspunktet hvor plasmakonsentrasjonene av daptomycin er på det laveste nivå (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av daptomycin under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditetsforløpet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Daptomycin hameln skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. kun hvis den forventede nytten oppveier mulig risiko.

Amming

I en «case-studie» på én enkelt person, ble daptomycin administrert intravenøst daglig i 28 dager til en ammende mor i doser på 500 mg/dag. Prøver av pasientens morsmelk ble samlet inn over en 24-timers

periode på dag 27. Den høyeste konsentrasjonen av daptomycin målt i morsmelken var 0,045 mikrog/ml, som er en lav konsentrasjon. Inntil mer erfaring er tilgjengelig, skal amming opphøre når Daptomycin hameln gis til ammende kvinner.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende daptomycin og fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på rapporterte bivirkninger antas det for usannsynlig at Daptomycin hameln vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier fikk 2011 voksne forsøkspersoner daptomycin. I disse studiene fikk 1221 personer en daglig dose på 4 mg/kg, hvorav 1108 var pasienter og 113 var friske frivillige. 460 personer fikk en daglig dose på 6 mg/kg, hvorav 304 var pasienter og 156 var friske frivillige. I pediatriske studier fikk 372 pasienter daptomycin. Av disse fikk 61 en enkeltdose, og 311 fikk et behandlingsregime for cSSTI eller SAB (daglige doser varierte fra 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. vurdert av utprøver som mulig, sannsynligvis eller helt sikkert forbundet med legemidlet) ble rapportert med lik frekvens for daptomycin som for sammenlignende regimer.

De mest vanlig, rapporterte bivirkningene (frekvens vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) er soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon, anemi, angst, søvnløshet, svimmelhet, hodepine, hypertensjon, hypotensjon, gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon, unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP)), utslett, kløe, smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK), reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger inkluderer hypersensitivitetsreaksjoner, eosinofil pneumoni (som av og til fremstår som organiserende pneumoni), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rabdomyolyse.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble rapportert mens behandlingen pågikk og i løpet av en oppfølgingsperiode, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i>	Soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon
	<i>Mindre vanlige:</i>	Fungemi
	<i>Ikke kjent*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -assosiert diaré**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Vanlige:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanlige:</i>	Trombocytemi, eosinofili, økt internasjonalt normalisert ratio (INR), leukocytose

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	<i>Sjeldne:</i> <i>Ikke kjent*</i>	Forlenget protrombintid (PT) Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent*:</i>	Overfølsomhet**, manifestert ved isolerte spontanrapporter inkludert, men ikke begrenset til, angioødem, pulmonal eosinofili, følelse av orofaryngeal hevelse, anafylakse**, infusjonsreaksjoner inkludert følgende symptomer: takykardi, hvesing, pyreksi, frysninger, systemisk rødhet og varme (flushing), vertigo, synkope og metallsmak
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Redusert appetitt, hyperglykemi, elektrolyttforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	<i>Vanlige:</i>	Angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Svimmelhet, hodepine Parestesi, smaksforstyrrelser, tremor, irritasjon på øynene Perifer nevropati**
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Mindre vanlige:</i>	Svimmelhet
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Hypertensjon, hypotensjon Rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Ikke kjent*:</i>	Eosinofil pneumoni ^{1**} , hoste
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon Dyspepsi, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Vanlige:</i> <i>Sjeldne:</i>	Unormale leverfunksjonstester ² (økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP)) Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Utslett, kløe Urtikaria Akutt generalisert pustuløst eksantem (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, væskefylt utslett med eller uten slimhinneneinvolvering (SJS eller TEN)**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK) ² Myositt, økt myoglobin, muskelsvakhet, muskelsmerter, artralgi, økt serumlaktatdehydrogenase (LDH), muskelkramper Rabdomyolyse ³ **
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent*:</i>	Nyresykdom, inkludert nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, økt serumkreatinin Tubulointerstitiell nefritt (TIN)**

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni Fatigue, smerter

* Basert på rapporter etter markedsføring. Da disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av uviss størrelse, er det ikke mulig å estimere sikker frekvens og derfor blir frekvensen kategorisert som ikke kjent.

** Se pkt. 4.4.

¹ Selv om den nøyaktige forekomsten av eosinofil pneumoni assosiert med daptomycin er ukjent, er rapporteringsraten for spontanrapporter per i dag svært lav (< 1/10 000).

² I enkelte tilfeller av myopati med forhøyet CK og muskelsymptomer, viste pasientene samtidig en økning i transaminaser. Disse økningene i transaminaser var sannsynligvis forbundet med effekter på skjelettmuskulaturen. Majoriteten av transaminaseøkningene hadde toksisitetsgrad 1–3, og gikk over ved seponering av behandlingen.

³ I tilfeller der kliniske opplysninger om pasientene var tilgjengelig og muliggjorde en vurdering, forekom ca. 50 % av tilfellene hos pasienter som hadde pre-eksisterende nyresykdom eller hos pasienter som samtidig fikk legemidler kjent for å forårsake rabdomyolyse.

Sikkerhetsdata for administrering av daptomycin via en 2-minutters intravenøs injeksjon er utledet fra to farmakokinetiske studier hos friske frivillige voksne. Basert på resultatene fra disse studiene hadde begge administrasjonsmåtene for daptomycin, både den 2-minutters intravenøse injeksjonen og den 30-minutters intravenøse infusjonen, lik sikkerhets- og toleranseprofil. Det var ingen relevant forskjell i lokal toleranse eller i bivirkningers natur og frekvens.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdosering tilrådes støttende pleie. Daptomycin skilles sakte ut fra kroppen ved hemodialyse (ca. 15 % av administrert dose fjernes i løpet av 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11 % av administrert dose fjernes i løpet av 48 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler for systemisk bruk, andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01XX09

Virkningsmekanisme

Daptomycin er et syklisk lipopeptid og en naturlig forekommende substans som kun virker mot grampositive bakterier.

Virkningsmekanismen innebærer binding (i nærvær av kalsiumioner) til bakteriemembraner hos celler i både den voksende og stasjonære fasen, som fører til depolarisering og rask hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriell celledød med ubetydelig cellyse.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Daptomycin utøver rask, konsentrasjonsavhengig, baktericid aktivitet mot grampositive organismer *in vitro* og i *in vivo*-dyremodeller. I dyremodeller korrelerer AUC/MIC og C_{max}/MIC med effekt og antatt bakteriedød *in vivo* ved enkeltdoser tilsvarende humane doser til voksne på 4 mg/kg og 6 mg/kg én gang daglig.

Resistensmekanismer

Stammer med redusert følsomhet overfor daptomycin har vært rapportert, særlig under behandling av pasienter med infeksjoner som er vanskelige å behandle, og/eller etter behandling i lengre perioder.

Det har spesielt vært rapporter om behandlingssvikt hos pasienter infisert med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inkludert pasienter med bakteriemi, som har vært assosiert med denne seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin under behandling.

Resistensmekanismen(e) overfor daptomycin er ikke fullt ut forstått.

Brytningspunkter

Brytningspunkt for minste hemmende konsentrasjon (MIC) fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for stafylokokker og streptokokker (unntatt *S. pneumoniae*) er følsom ≤ 1 mg/l og resistent > 1 mg/l.

Følsomhet

Forekomsten av resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig skal ekspertråd søkes når lokal forekomst av resistens er slik at nytten av midlet er diskutabel for i hvert fall enkelte infeksjonstyper.

Vanligvis følsomme arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulasenegative stafylokokker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gruppe G-streptokokker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organismer med iboende resistens
Gramnegative organismer

* indikerer arter hvor aktiviteten mot disse anses tilfredsstillende dokumentert i kliniske studier.

Klinisk effekt hos voksne

I to kliniske studier på kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner hos voksne, oppfylte 36 % av pasientene behandlet med daptomycin kriteriene for systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS). Den vanligste infeksjonen som ble behandlet var sårinfeksjon (38 % av pasientene), mens 21 % hadde alvorlige absesser.

Disse begrensningene i den behandlede pasientpopulasjonen bør tas i betraktning når bruk av Daptomycin hameln vurderes.

I en randomisert, kontrollert, åpen studie med 235 voksne pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (dvs. minst én positiv blodkultur med *Staphylococcus aureus* før første dose) oppfylte 19 av de 120 pasientene som fikk daptomycin, kriteriene for RIE. Av disse 19 pasientene var 11 infisert med meticillinfølsomme og 8 med meticillinresistente *Staphylococcus aureus*. Suksessraten hos RIE-pasienter er vist i tabellen under.

Populasjon	Daptomycin	Komparator	Forskjell i suksessrate
	n/N (%)	n/N (%)	(95 % KI)
ITT («intent to treat»)-populasjon			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protokoll)-populasjon			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Det ble observert behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hos 19/120 (15,8 %) pasienter som ble behandlet med daptomycin, 9/53 (16,7 %) pasienter som ble behandlet med vankomycin, og 2/62 (3,2 %) pasienter som ble behandlet med semisyntetisk penicillin mot stafylokokker. Blant pasientene med behandlingssvikt ble seks pasienter behandlet med daptomycin og én pasient behandlet med vankomycin infisert med *Staphylococcus aureus* som utviklet økende MIC-verdier for daptomycin under eller etter behandlingen (se «Resistensmekanismer» over). De fleste pasientene med behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hadde dyptliggende infeksjoner og fikk ikke nødvendig kirurgisk behandling.

Klinisk effekt hos pediatriske pasienter

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDS-07-03) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener. Pasientene ble inndelt trinnvis i veldefinerte aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i inntil 14 dager, som følger:

- Aldersgruppe 1 (n=113): 12 til 17 år behandlet med daptomycindoser på 5 mg/kg eller standard komparatorbehandling (SOC).
- Aldersgruppe 2 (n=113): 7 til 11 år behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC.
- Aldersgruppe 3 (n=125): 2 til 6 år behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC.
- Aldersgruppe 4 (n=45): 1 til < 2 år behandlet med daptomycindoser på 10 mg/kg eller SOC.

Det primære målet for DAP-PEDS-07-03-studien var å vurdere sikkerheten av behandlingen. Sekundære mål inkluderte en vurdering av effekten av aldersavhengige daptomycindoser gitt intravenøst sammenlignet med standardbehandling. Det primære effektendepunktet var det sponsordefinerte kliniske utfallet ved «test-of-cure» (TOC), som var definert av en medisinsk utprøvningsleder uten forkunnskap om testen. Totalt 389 personer ble behandlet i studien, inkludert 256 personer som fikk daptomycin, og 133 personer som fikk standardbehandling. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og standardbehandlingsarmene, noe som støtter den primære effektanalysen i ITT-populasjonen.

Oppsummering av sponsordefinert klinisk utfall ved TOC:

Klinisk suksess for pediatrisk cSSTI			
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% differanse
«Intent-to-treat»	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifisert «intent-to-treat»	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinisk evaluerbar	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisk evaluerbar (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Den samlede terapeutiske responsraten for infeksjoner forårsaket av MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se tabell nedenfor, ME-populasjon), var lik for daptomycin- og standardbehandlingsarmene. Responsratene var > 94 % for begge behandlingsarmene på tvers av disse vanlige patogenene.

Sammendrag av samlet terapeutisk respons etter patogentype (ME-populasjon) ved baseline:

Patogen	Samlet suksessrate ^a for pediatrik cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Meticillinfølsomme <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Personer som oppnådde klinisk suksess (klinisk respons enten «kurert» eller «forbedret») og mikrobiologisk suksess (patogennivåresponsen enten «eradikert» eller «antatt eradikert»), klassifiseres som samlet terapeutisk suksess.

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi forårsaket av *Staphylococcus aureus*. Pasientene ble randomisert i et 2:1 forhold til følgende aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i opptil 42 dager som følger:

- Aldersgruppe 1 (n=21): 12 til 17 år, behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC komparator.
- Aldersgruppe 2 (n=28): 7 til 11 år, behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC.
- Aldersgruppe 3 (n=32): 1 til 6 år, behandlet med daptomycindoser på 12 mg/kg eller SOC.

Hovedmålet for studie DAP-PEDBAC-11-02 var å utrede sikkerheten for intravenøs daptomycin versus SOC antibiotika. Sekundære mål omfattet klinisk utfall basert på den blindede utrederens vurdering av klinisk respons (suksess [kurert, forbedring], svikt eller ikke evaluerbar) ved TOC-besøket, og mikrobiologisk respons (suksess, svikt eller ikke evaluerbar) basert på utredning av baseline infiserende patogen ved TOC.

Totalt 81 personer ble behandlet i studien, inkludert 55 personer som fikk daptomycin og 26 personer som fikk standardbehandling. Ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og SOC-behandlingsarmene.

Sammendrag av klinisk utfall ved TOC definert av den blindede utreder:

	Klinisk suksess for pediatrik SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% differanse
Modifisert «intent-to-treat» (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisk modifisert «intent-to-treat» (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinisk evaluerbar (KE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiologisk resultat ved TOC for daptomycin- og SOC-behandlingsarmene for infeksjoner forårsaket av MRSA og MSSA presenteres i tabellen under (mMITT-populasjon).

Patogen	Mikrobiologisk suksessrate for pediatrik SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Meticillinfølsomme <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til daptomycin er vanligvis lineær og tidsuavhengig ved doser på 4 til 12 mg/kg administrert som én enkeltdose daglig ved bruk av 30-minutters intravenøs infusjon i inntil 14 dager hos friske frivillige voksne. Konsentrasjoner ved steady-state oppnås ved den tredje daglige dosen.

Daptomycin administrert som en 2-minutters intravenøs injeksjon viste også doseproporsjonal farmakokinetikk i det godkjente terapeutiske doseringsintervallet fra 4 til 6 mg/kg. Sammenlignbar eksponering (AUC og C_{max}) ble vist hos friske frivillige voksne etter administrering av daptomycin som en 30-minutters intravenøs infusjon eller som en 2-minutters intravenøs injeksjon.

Dyrestudier har vist at daptomycin ikke absorberes i vesentlig grad etter oral administrering.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady-state for daptomycin hos friske voksne var ca. 0,1 l/kg og var uavhengig av dose. Studier på distribusjon i vev hos rotter viste at daptomycin kun i minimal grad passerer gjennom blod-hjernebarrieren og placentabarrieren etter enkle og multiple doser.

Daptomycin bindes reversibelt til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjon. Hos friske frivillige voksne og voksne pasienter behandlet med daptomycin var proteinbindingen i gjennomsnitt ca. 90 %, inkludert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Biotransformasjon

Daptomycin ble ikke metabolisert av humane levermikrosomer i *in vitro*-studier. *In vitro*-studier med humane hepatocytter har vist at daptomycin ikke hemmer eller induserer aktiviteten av følgende humane cytokrom P450-isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Etter infusjon av ^{14}C -daptomycin hos friske voksne, var radioaktiviteten i plasma lik konsentrasjonen fastslått ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter ble påvist i urinen, fastslått ved forskjellen i totale radioaktive konsentrasjoner og mikrobiologisk aktive konsentrasjoner. I en annen studie ble ingen metabolitter observert i plasma, og mindre mengder av tre oksidative metabolitter og en uidentifisert forbindelse ble påvist i urinen. Det er ikke identifisert hvor legemidlet metaboliseres.

Eliminasjon

Daptomycin utskilles hovedsakelig via nyrene. Samtidig administrering av probenecid og daptomycin har ingen effekt på farmakokinetikken til daptomycin hos mennesker, noe som antyder minimal til ingen aktiv tubulær sekresjon av daptomycin.

Etter intravenøs administrering er clearance for daptomycin i plasma ca. 7 til 9 ml/time/kg, og nyre-clearance er 4 til 7 ml/time/kg.

I en studie på massebalanse med radioaktivt merket materiale, ble 78 % av administrert dose gjenfunnet i urin, basert på total radioaktivitet. Cirka 50 % av dosen ble gjenfunnet i urin som uforandret daptomycin. Cirka 5 % av administrert radiomerket stoff ble utskilt i feces.

Spesielle populasjoner

Eldre

Etter administrering av én 30-minutters intravenøs enkeltdose med 4 mg/kg daptomycin, var gjennomsnittlig total clearance av daptomycin ca. 35 % lavere og gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ ca. 58 % høyere hos eldre personer (≥ 75 år) sammenlignet med friske yngre (18 til 30 år). Det var ingen forskjell i C_{max} . Forskjellene som er sett skyldes sannsynligvis den normale reduksjonen i nyrefunksjon observert i den geriatriske populasjonen.

Ingen dosejustering er nødvendig utelukkende basert på alder. Nyrefunksjonen bør imidlertid vurderes og dosen reduseres hvis det er tegn på alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Barn og ungdom (1 til 17 år)

Farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske personer ble utredet i 3 farmakokinetiske studier med enkeltdoser. Etter en enkeltdose daptomycin på 4 mg/kg var total clearance, normalisert etter vekt, og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos ungdom (12-17 år) med grampositiv infeksjon lik de hos voksne. Etter en enkeltdose daptomycin på 4 mg/kg var total clearance av daptomycin hos barn i alderen 7 til 11 år med grampositiv infeksjon høyere enn hos ungdom, mens eliminasjonshalveringstiden var kortere. Etter en enkeltdose daptomycin på 4, 8 eller 10 mg/kg, var total clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 2 til 6 år like ved forskjellige doser. Total clearance var høyere og eliminasjonshalveringstiden var kortere enn hos ungdom. Etter en enkeltdose daptomycin på 6 mg/kg, var clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 13-24 måneder lik de hos barn i alderen 2-6 år som fikk en enkeltdose på 4-10 mg/kg. Resultatene av disse studiene viser at eksponeringen (AUC) hos pediatriske pasienter på tvers av alle doser er generelt lavere enn hos voksne ved sammenlignbare doser.

Pediatriske pasienter med cSSTI

En fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske pasienter (1 til 17 år) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener.

Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 2. Etter administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksposeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i cSSTI-studien hos voksne (etter 4 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 2 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrisk cSSTI pasienter (1 til 17 års alder) i studie DAP-PEDS-07-03

Aldersvariasjon	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2) ^a	2-6 år (N=7)	1 til < 2 år (N=30) ^b
Dose	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusjonstid	30 minutter	30 minutter	60 minutter	60 minutter
AUC _{0-24timer} (mikrog×timer/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (mikrog/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Tilsynelatende t _{1/2} (timer)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vekt (ml/time/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved ikke-kompartmentale analyser

^a Individuelle verdier rapportert fordi bare to pasienter i denne aldersgruppen leverte farmakokinetiske prøveresultater som muliggjorde farmakokinetiske analyser. AUC, tilsynelatende t_{1/2} og CL/vekt kunne bare bestemmes for én av de to pasientene

^b Farmakokinetiske analyser utført på den samlede farmakokinetiske profilen med gjennomsnittskonsentrasjoner på tvers av forsøkspersoner ved hvert tidspunkt

Pediatriske pasienter med SAB

En fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske pasienter (1 til 17 år) med SAB. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 3. Etter administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksposeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i SAB-studien hos voksne (etter 6 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 3 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrik SAB pasienter (1 til 17 års alder) i studie DAP-PEDBAC-11-02

Aldersvariasjon	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 til 6 år (N=19)*
Dose	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusjonstid	30 minutter	30 minutter	60 minutter
AUC _{0-24timer} (mikrog×timer/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (mikrog/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Tilsynelatende t _{1/2} (timer)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vekt (ml/time/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved hjelp av en modellbasert tilnærming med liten mengde innsamlede farmakokinetiske prøver fra enkeltpasienter i studien.

* Gjennomsnitt (standardavvik) beregnet for pasienter i alderen 2 til 6 år, da ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. Simulering ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell viste at AUCene (området under konsentrasjons-tidskurven ved steady state) for daptomycin hos pediatriske pasienter i alderen 1 til < 2 år som får 12 mg/kg én gang daglig ville være sammenlignbare med de hos voksne pasienter som får 6 mg/kg én gang daglig.

Fedme

I forhold til ikke-overvektige pasienter var systemisk eksponering av daptomycin, målt ved AUC, ca. 28 % høyere hos moderat overvektige pasienter (kroppsmasseindeks på 25–40 kg/m²) og 42 % høyere hos svært overvektige pasienter (kroppsmasseindeks på > 40 kg/m²). Det anses imidlertid ikke nødvendig å justere dosen utelukkende basert på overvekt.

Kjønn

Det er ikke observert noen klinisk, viktige kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til daptomycin.

Etnisitet

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til daptomycin har blitt observert hos svarte eller japanske personer i forhold til kaukasiske individer.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av én 4 mg/kg eller 6 mg/kg 30-minutters intravenøs enkeltdose med daptomycin til voksne personer med forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon, sank total clearance av daptomycin (CL) og systemisk eksponering (AUC) økte ettersom nyrefunksjonen (kreatininclearance) ble redusert.

Basert på farmakokinetiske data og modellering, var AUC for daptomycin første dag etter administrering av en dose på 6 mg/kg til voksne pasienter på HD eller CAPD, 2 ganger høyere enn den observert hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon som fikk samme dose. På dag 2 etter administrering av en dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter på HD og CAPD, var AUC for daptomycin ca. 1,3 ganger høyere enn den som ble sett etter andre dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Basert på dette anbefales det at voksne pasienter på HD eller CAPD får daptomycin én gang hver 48. time ved doser som er anbefalt for den type infeksjon som blir behandlet (se pkt. 4.2).

Doseringsregimet for daptomycin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til daptomycin endres ikke hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child–Pugh B klassifisering av nedsatt leverfunksjon) sammenlignet med friske frivillige tilpasset for

kjønn, alder og vekt etter én enkeltdose på 4 mg/kg. Dosejustering er ikke nødvendig ved administrering av daptomycin til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child–Pugh C klassifisering) er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av daptomycin ble forbundet med minimale til milde degenerative/regenerative forandringer i skjelettmuskler hos rotter og hunder. Mikroskopiske endringer i skjelettmuskler var minimale (ca. 0,05 % av muskelfibrene var affisert), og ble ved høyere doser fulgt av økning i CK. Det ble ikke observert fibrose eller rabdomyolyse. Avhengig av studiens varighet var alle muskeleffekter, inkludert mikroskopiske endringer, fullstendig reversible i løpet av 1–3 måneder etter at doseringen ble avsluttet. Det ble ikke observert noen funksjonelle eller patologiske endringer i glatt muskulatur eller hjertemusklatur.

Laveste observerbare effektnivå (LOEL) for myopati hos rotter og hunder inntraff ved eksponeringsnivåer på 0,8 til 2,3 ganger humane terapeutiske nivåer på 6 mg/kg (30-minutters intravenøs infusjon) hos pasienter med normal nyrefunksjon. Siden farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignbar, er sikkerhetsmarginene for begge administrasjonsmåtene veldig like.

En studie på hunder viste at skjelettmyopati ble redusert ved dosering én gang daglig sammenlignet med en oppdelt dosering av den samme totale daglige dose. Dette tyder på at myopatiske effekter hos dyr hovedsakelig var relatert til tid mellom doser.

Det ble observert effekter på perifere nerver ved høyere doser enn doser forbundet med effekt på skjelettmuskler hos voksne rotter og hunder, og disse var primært relatert til $C_{\max}$ i plasma. Forandringer i perifere nerver ble karakterisert ved minimal til lett aksonal degenerasjon, og var ofte fulgt av forandringer i funksjon. Reversering av både mikroskopiske og funksjonelle effekter var fullstendig innen 6 måneder etter siste dose. Sikkerhetsmarginene for perifere nerveeffekter hos rotter og hunder er henholdsvis 8- og 6-ganger høyere, basert på sammenligning av $C_{\max}$ -verdier ved NOEL («No Observed Effect Level») med $C_{\max}$ oppnådd ved 30-minutters intravenøs infusjon av en dose på 6 mg/kg én gang daglig hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Funnene i *in vitro*- og noen *in vivo*-studier som ble utført for å undersøke mekanismene for daptomycinmyotoksisitet, indikerer at plasmamembranen hos differensierte, spontant kontraherende skjelettmuskelceller er målet for toksisitet. Den spesifikke celleoverflatekomponent som er det direkte målet, har ikke blitt identifisert. Mitokondrietap/-skade ble også observert, men rollen og betydningen av dette funnet i den samlede patologien er imidlertid ukjent. Dette funnet var ikke assosiert med en effekt på muskelkontraksjon.

I motsetning til voksne hunder, lot unge hunder til å være mer følsomme overfor perifere nervelesjoner sammenlignet med skjelettmyopati. Unge hunder utviklet skader på perifere og spinale nerver ved lavere doser enn de som er forbundet med muskeltoksisitet i skjelettet.

Hos neonatale hunder førte daptomycin til klare kliniske symptomer som rykninger, muskelstivhet i lemmer og redusert bruk av lemmer. Dette førte til redusert kroppsvekt og dårligere total helsetilstand ved doser ≥ 50 mg/kg/dag, og gjorde det nødvendig å avslutte behandlingen tidlig i disse dosegruppene. Ved lavere dosenivåer (25 mg/kg/dag), ble det observert milde og reversible kliniske tegn på rykninger og ett tilfelle av muskelstivhet uten effekter på kroppsvekt. Det var ingen histopatologisk korrelasjon i det perifere og sentrale nervesystemet, eller i skjelettmuskel ved noen dosenivåer, og mekanismen og den kliniske relevansen av bivirkningssignalene er derfor ukjent.

Reproduksjonstoksiske tester viste ingen effekter på fertilitet, embryoføtal eller postnatal utvikling. Daptomycin kan imidlertid passere over i placenta hos gravide rotter (se pkt. 5.2). Utskillelse av daptomycin i melk hos diegivende dyr er ikke studert.

Det er ikke utført langtids karsinogenitetsstudier på gnagere. Daptomycin var ikke mutagen eller klastogen i en serie med *in vivo*- og *in vitro*-gentoksisitetstester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet er fysisk og kjemisk uforlikelig med glukoseholdige oppløsninger. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er vist å være 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer ved 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk. Vanligvis vil ikke de være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av den fortynnede oppløsningen i infusjonsposer er vist å være 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden hindrer risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser.

Ved 30-minutters intravenøs infusjon skal ikke den kombinerte oppbevaringstiden (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortynnet oppløsning i infusjonspose, se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C).

Ved 2-minutters intravenøs injeksjon skal ikke oppbevaringstiden for den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset (se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 48 timer ved 2 °C – 8 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaring utenfor kjøleskapet (før rekonstituering)

Daptomycin hameln kan også oppbevares utenfor kjøleskapet ved en temperatur på opptil 25 °C i høyst 3 måneder. Deretter bør det kastes. Legemidlet må ikke settes tilbake i kjøleskapet straks det har vært oppbevart utenfor. Oppbevaringstiden skal ikke overskride holdbarhetstiden.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, og etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml gjennomsiktig hetteglass til engangsbruk, forseglet med en grå bromobutyllyofiliseringspropp og et aluminiumslokk med flipoff-lokk i blå plast.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 5 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Daptomycin skal ikke administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter fra 7 til 17 år bør få daptomycin som en 30-minutters infusjon. Hos pediatriske pasienter under 7 år som får en dose på 9-12 mg/kg, bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg, som beskrevet under.

Daptomycin hameln gitt som 30- eller 60-minutters intravenøs infusjon

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin hameln 500 mg pulver til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin hameln til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Daptomycin hameln.

Rekonstituering:

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin hameln varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Den rekonstituerte væsken skal så fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (typisk volum 50 ml).

Fortynning:

1. Trekk langsomt opp beregnet mengde av den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en ny steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med ønsket mengde av oppløsningen fra det snudde hetteglasset skal stampelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
2. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
3. Tilsett dosen av rekonstituert oppløsning i 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.
4. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt i infusjonsvæsker som inneholdt Daptomycin hameln: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Daptomycin hameln gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (kun til voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Daptomycin hameln til intravenøs injeksjon. Daptomycin hameln skal kun rekonstitueres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin hameln 500 mg pulver til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin hameln til intravenøs injeksjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin hameln.

1. Den avrivable hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin hameln varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stampelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Daptomycin hameln er kun til engangsbruk.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14217

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2024